

Állatorvostudományi Egyetem

**Új lehetőségek a kisállatok allergén-specifikus
immunterápiájában:
a hiposzenzibilizáló oldatok beadási módjainak
összehasonlító elemzése**

Készítette: dr. Kapp Péter

Témavezetők:

dr. Tarpataki Noémi

Állatorvostudományi Egyetem
Belgyógyászati Tanszék és Klinika

dr. Pétsch Márta

Vahúr-Vet Állatorvosi Rendelő

2022

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	2. oldal
2. Irodalmi áttekintés.....	4. oldal
2.1. Atópiás dermatitisz kutyákban és macskákban (AD).....	4. oldal
2.2. Allergénspecifikus immunterápia.....	5. oldal
2.2.1. Immunológiai háttér.....	5. oldal
2.2.2. Immunterápia a gyakorlatban.....	7. oldal
3. A szubkután immunterápia (SCIT).....	10. oldal
3.1. A SCIT humán vonatkozásai.....	10. oldal
3.2. A SCIT kutyák és macskák esetében.....	11. oldal
4. A szublingvális immunterápia (SLIT).....	14. oldal
4.1. A SLIT humán vonatkozásai.....	14. oldal
4.2. A SLIT kutyák és macskák esetében.....	16. oldal
5. Az intralimfatikus immunterápia (ILIT).....	21. oldal
5.1. Az ILIT humán vonatkozásai.....	22. oldal
5.2. Az ILIT kutyák és macskák esetében.....	23. oldal
6. Összefoglalás.....	27. oldal
7. Summary.....	30. oldal
8. Irodalomjegyzék.....	31. oldal
9. Köszönetnyilvánítás.....	33. oldal
10. Szerzői jogi nyilatkozat.....	34. oldal

1. Bevezetés

Az allergén-specifikus immunterápia (Allergen specific immunotherapy; ASIT) jelenleg az allergia egyetlen olyan ismert kezelése, amely képes módosítani vagy visszafordítani az állapot patogenezisének legalább egy részét, enyhítve a klinikai tüneteket és megelőzve a betegség progresszióját. A kezelés segítségével az ASIT egy egész életen át tartó gyógyszeres kezelés biztonságosabb alternatívájaként szolgálhat, mely optimális esetben csökkentheti, vagy megszüntetheti az allergiás betegségek kezelése során felhasznált gyógyszerek mennyiségét, és minimálisnak tekinthető, ritkán előforduló kockázatok és mellékhatások mellett, akár hosszútávú állapotjavulást eredményezhet. Mégis, az ASIT-tel kapcsolatban számos nyitott kérdés létezik, különösen az állatokban való hatékonyságának pontosabb meghatározása tekintetében, melyek megválaszolása valószínűleg további terápiás hatékonyságot eredményez a jövőben. (1)

Az állatorvosi medicina területén alkalmazott allergén-specifikus immunterápia kisállatpraxisokban jellemzően, a kutyák atópiás dermatitisze (AD) kapcsán kerül előtérbe. (2)

Elsőként, F.W. Wittich, humán allergológus végzett el sikeresen, majd publikált egy kutya szubkután adminisztrált allergén-specifikus immunterápiájáról (SCIT) 1941-ben. Bár ebben az első esetben, a páciens nem mutatott bőrgyógyászati tüneteket, sokkal inkább a humán környezeti allergiákra jellemző rhinoconjunctivitishez kapcsolódó felső légúti panaszokkal küzdött. (2)

Azóta is több kutatás alapja az immunterápiában a leggyakrabban alkalmazható szubkután beadási úton kívül az epikután, az intralimfatikus (ILIT), az orális, és a szublingvális (SLIT) beadási módok és az ezekkel elérhető határfok. (3)

A kutyák AD-ének immunterápiával történő kezelésének sikerességéről ugyan számtalan, a klinikumból származó pozitív tapasztalat áll rendelkezésünkre, mégis nehéz egy egységes, egzakt kezelési tervet megadni. Célzott vizsgálatok és kísérletek ugyan folyamatosan zajlanak, szoroson kontrollált, zárt kísérleti körülmények között, de csak kis egyedszámú csoportokkal. Ezzel szignifikáns következtetéseket nem lehet levonni a kezelés pontos eredményeire és a protokoll részleteire vonatkozóan. Nagyobb egyedszámmal végzett vizsgálatok esetében pedig az állatokat érő egyéb körülmények és hatások kizárására, felismerésére és leírására nincsen

lehetőség, továbbá komoly nehézséget jelent a vizsgálatok során minden előírt kritériumnak megfelelő állatokat találni. (3)

Ismert, hogy az allergén expozícióra adott immunhisztokémiai reakciók és mechanizmusok kutyák és emberek esetében hasonlóan zajlanak, bár a tünetek megjelenése eltérő. Míg embereknél inkább légúti tüneteket, rhinoconjunctivitist láthatunk, addig kutyáknál főleg az atópiás dermatitisz okozza a panaszokat. (2) (3) (4)

Bizonyított, hogy az atópiás dermatitisz patogenezisében kulcsszerepe van a környezeti allergéneknek, mert az egyedek 80%-ának a vérében allergénspecifikus IgE ellenanyagok keringenek háziporatkára, fűfélékre és más közönséges környezeti allergénekre. Ezek mellett viszont komoly, nem elhanyagolható hajlamosító és tünetet kiváltó, fellobbantó tényezők lehetnek a rovarcsípések (pl. bolha), táplálék allergiák vagy a másodlagos kórokozók kolonizációja (pl. *Malassezia pachydermatis*). (5)

Fentiek alapján egyértelművé válik, hogy komplex differenciál diagnosztikai útvonalat kell bejárni addig, míg a páciens allergén-specifikus immunterápiát kaphat egy jobb életminőség reményében. A diagnózis felállítását követően, a kezelés költségessége miatt is szükséges megállapítani a leghatékonyabb beadási útvonalat, bár utóbbi objektív megítélésére nem született még tökéletes vizsgálati módszertan. Ez a terület még napjainkban is folyamatos vizsgálatokat igényel, annak ellenére, hogy az első, emberen elvégzett immunterápiát már 1911-ben leírta Leonard Noon. A kezelések optimalizálását tekintve a legfontosabb szempontok, mint a beadott készítmények számának csökkentése, az adminisztrációs útnak megfelelő legjobb adjuvánsok kiválasztása, faj specifikusan hatékony allergén kombinációk megállapítása, az effektív dózisok meghatározása és a profilaktikus kezelések megtervezése is még a kutatók előtt állnak. Illetve humán gyógyászatban az allergiára való hajlam öröklődése és a lehetséges társbetegségek feltárására is folynak már vizsgálatok. (4)

Jelen dolgozat feladatának tekinti, hogy az elérhető, legfrissebb kutatások és publikációk alapján összehasonlítsa az allergén-specifikus immunterápiák két újabban alkalmazott eljárását, a szublingvális (SLIT) és intralimfatikus (ILIT) terápiát a már hosszabb múltra visszatekintő szubkután (SCIT) immunterápiával mind a humán, mind az állatorvosi medicina területén. Célja, hogy bemutassa ezen beadási módok alapvető ismereteit, hatékonyságát, egymáshoz viszonyított előnyeit és hátrányait, valamint rávilágítson a kezelésekkal kapcsolatos

megoldandó feladatokra, amelyek segíthetnek dönteni arról, hogy a kezelések mely formái válhatnak majd az állatorvosi praxisok mindennapi bőrgyógyászati kezelésének hatékony és fontos részévé.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Atópiás dermatitisz kutyákban és macskában

Kutyák atópiás dermatitisze klinikai és immunológiai tekintetben is olyan jellemzőkkel bír, melyek miatt párhuzamba állítható a humán allergiás megbetegedésekkel. Az elmúlt években több célzott kísérlettel sikerült pontosabban feltárni a kutyákban zajló patomechanizmusokat, ami a betegség hátterének megértését segíti. A betegség és tüneteinek kialakulása egy komplex folyamat eredménye, melynek hátterében genetikai és környezeti tényezők egyaránt részt vesznek. (6)

Az AD karakterisztikus tünete a viszketegség, ami a lábvégeket, arc régióit, füleket, a mellső végtagok hajlatait és a hasi régiót érintik a leggyakrabban. Az elsődlegesen megjelenő bőrelváltozások jellemzően erythemás maculák, foltok és kisebb papulák. Ezeket követik a másodlagosan, a vakarózás miatti traumatizáció okán kialakuló bőrelváltozások: alopecia, erythema, korpázás, haemorrhagiás pörkök, lichenificatio és hiperpigmentáció. Tovább súlyosbítja a tüneteket, ha *Staphylococcus* és *Malassezia* törzsek szaporodnak el az érintett területeken. Bizonyos esetekben, viszont a krónikus és visszatérő külső hallójárat gyulladások jelenthetik az egyetlen tünetet. (5)

Segítséget nyújthat, ha *Favrot* kritériumait veszik alapul, ahol a felsorolt tünetek közül (érintett fülkagyló; érintett mellső végtagok/mancsok; 3 év alatti életkor a tünetek kezdetén; szteroidra enyhülő viszketegség; jellemzően benti tartás; törzs dorsalis régiója nem érintett; a tünetek kezdetén csak a viszketés jellemző, bőrelváltozás nincs; krónikus vagy visszatérő gombás fertőzés) 5 fennállása már megerősítheti az AD diagnózisát. (7)

Az AD kezelésére irányuló vizsgálatok eredményeinek objektívebb nyomonkövetéséhez több szempontrendszer is kifejlesztettek állatok számára, melyek közül a vizsgált publikációkban leggyakrabban a *Pruritus Visual Analog Score* (PVAS) és a *Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index* (CADESI) használatát részesítik előnyben. (2) (5)

A kutyákkal ellentétben, ahol az AD-re nagyon jó klinikai diagnosztikai kritériumok léteznek, macskáknál a bőrreakciók sokféle, egymástól eltérő mintázata figyelhető meg, amelyeket gyakran hibásan, vagy bizonyítatlanul allergiás háttérre vezetnek vissza. A macskák atópiás dermatitisz diagnózisa csak az egyéb háttérokok kizárásával érhető el. (4)

2.2. Allergén-specifikus immunterápia

Az allergén-specifikus immunterápia már évtizedek óta sikeresen alkalmazott gyógymód az emberek allergiás megbetegedései és a kutyák atópiás dermatitisze kapcsán. Ezzel a kezeléssel lehetőség nyílik hosszú távon módosítani vagy akár visszafordítani a szervezet túlérzékenységi mechanizmusait anélkül, hogy komoly gyógyszer mellékhatásokkal kellene számolni. (5) (6)

2.2.1. Immunológiai háttér

A terápia pontos mechanizmusa egyelőre még ismeretlen, ami azonban biztos, hogy az immunválasz számos aspektusára van hatása. Például az antitest termelésre, citokin szekrécióra, hízósejt degranulációra és a T-limfociták aktivációjára. Ezek által tudjuk növelni az állat toleranciáját a környezeti allergénekkal szemben. (4) (5) (6) (8)

A T-limfociták működését tekintve, kifejezetten a T_2 és T_1 helper (T_{h1} , T_{h2}) típusú limfociták citokin és interferon szekrécióját (IL-4 és γ -IFN) befolyásolja, melyek szerepe már ismert a kutyák atópiás dermatitiszére utaló tüneteinek kialakulásában. A regulatory T-sejtek (T_r) indukciójára gyakorolt hatás is kulcsfontosságú a terápiák során. A T_r sejtek számos mechanizmussal reagálnak, mint például az IL-10, β -TGF termelésén keresztül hozzájárulnak az immunszuppresszív hatásokhoz, például a nyálkahártyák IgA antitest termelődésének fokozódásához és az allergén-specifikus IgE antitestek mennyiségének csökkenéséhez. (4) (5) (6) (8)

Ismert, hogy atópiás kutyákban és emberekben is csökken a szuppresszív hatású citokinek termelődése, míg az egészséges egyedek toleranciája úgy tűnik, hogy jobban függ a T_r sejtektől mint a T_{h1} sejtek polarizációjától. A kezelésnek köszönhető főbb immunrendszert érintő változások közé tartozik az effektor sejtek aktivitásának csökkenése, a T_{h2} sejtektől, T_{h1} sejtek által mutatott válasz felé való eltolódás, az allergén-specifikus IgG4-et blokkoló antitestek

indukciója és a T- és B- regulatory sejtek indukciója. Utóbbiak a már említett IL-10 és β -TGF termelésében, a T_{h17} és T_{h22} sejtek a gyulladásokat elősegítő és szabályozó folyamataiban kapnak szerepet és kulcsfontosságúak a sikeres terápia szempontjából. A tanulmányok bizonyították, hogy a teljes és allergén-specifikus IgG szint emelkedés mellett, csökken az allergén-specifikus IgE szintje is. (4) (5) (6) (8)

Az immunológiai mechanizmusok emberekben és kutyákban általánosságban vizsgálva hasonlóak. Ezért született az a feltevés, hogy a kutyák atópiás dermatitisze azonosnak mondható az emberek allergiás megbetegedéseivel. Az állatok között a kutyák atópiás dermatitiszének patobiológiáját vizsgálták a legkiterjedtebben, míg más háziállat fajok esetében, mint például a macska és a ló jóval kevesebb vizsgálat történt. (4)

Szöveti és sejtszinten emberek és kutyák esetében is a következők szerint alakulnak ezek, az allergénre adott reakciók:

Emberben

- CD4/CD8 arányszám nő a vérben
- TARC (Thymus- and activation-regulated chemokine) szint nő a keratinocitákban
- CCR4+ T sejtek száma nő a vérben
- IL-5, IL-6, IL-10 IL-13, IFN γ mennyisége nő a bőrben
- IL-4, IL-31 mennyisége nő a vérben

Kutyákban

- CD4+ T sejtek száma nő a bőrben és CD8+ T sejtek száma nő az epidermiszben
- CD4/CD8 arányszám nő a vérben
- TARC nő a keratinocitákban
- CCR4+ T sejtek száma nő a vérben
- IL-5, IL-6, IL-10 IL-13, IFN γ mennyisége nő a bőrben
- IL-4, IL-31 mennyisége nő a vérben (3) (4)

Az allergén-specifikus immunterápiára adott választ tekintve pedig megegyeznek az eredmények:

- FoxP3+ CD4+ T_r szám nő
- IL-10 szint nő
- IL-4 szint csökken
- IgE antitestek száma csökken
- IgG4 antitestek száma nő (3) (4)

Macskák esetében az allergiával összefüggésbe hozható atópiás bőrtünetekkel kapcsolatos patomechanizmusokról kevés tanulmány számol be, de ismert a megnövekedett CD4+ és CD8+ T-sejtek száma és az IL-4 és az IL-31 szint is bizonyítottan releváns. (6)

2.2.2. Immunterápia a gyakorlatban

Az immunterápia leggyakoribb felhasználási módja, a bőr alá injekció formájában beadott allergén keverék, melyet az allergia vizsgálatok és a páciens kórelőzménye alapján egyedileg összeállítva, folyamatosan növekvő dózisban kell beadni, heteken, hónapokon keresztül. (5) (8) Az eddig közzétett kezelési protokollok változnak a felhasznált allergén-oldat formájától (vizes, alumínium adjuvánssal, propilénglikollal, glicerinnel vagy ásványolajjal kevert vizes allergének), az indukciós fázisban adott injekciók számától, gyakoriságától és a beadott allergén dózisától. Ezen tényezők mind hatással lehetnek a kezelés hatékonyságára. (5)

Az allergén oldatokat három formában lehet alkalmazni az atópiás kutyák hiposzenzitivizálására.

A vízben oldott allergének gyorsan felszívódnak, kisebb adagokat tesznek szükségessé, és sűrűbb időközökkel beadott injekciókat igényelnek. Napjainkban ezek a leggyakrabban használt oldatok. Ezekből is különféle dózisú protokollokat alkalmaznak a szakemberek, melyek a kutya mérete és az injekcióra adott reakciója szerint változhatnak. Például toy fajták esetében gyakrabban fordul elő adverz reakció, ezért náluk kisebb és gyakrabban adott dózisok tűnnek célszerűnek. (5)

Az alumínium adjuvánssal készített oldatok hatása a vizes és emulziós oldatok között helyezhető el hatékonyságot tekintve, mert lassabban szívódnak fel, mint a vizes allergének, ennek eredményeként nagyobb dózisokat lehet adni, rövidebb intervallumokkal, ami által gyorsabb hiposzenzitivizáció lehetséges. Az esetleges rákkeltő hatása miatt azonban ennek használata az Amerikai Egyesült Államokban már korlátozott. (5)

Az emulziós oldatként beadott allergének szívódnak fel a leglassabban, lehetővé téve a legkoncentráltabban beadható dózist, ezáltal, a legkisebb számú beadandó injekciót- így pedig a leggyorsabb hiposzenzitivizációt. (5)

Tapasztalatgyűjtés folyik, az egy oldatban felhasznált allergének mennyiségével kapcsolatosan is. Elfogadott módszer, hogy egy oldatban 1-10 darab allergént kevernek, de ugyancsak biztató eredményeket értek már el, akár 30 vagy több allergén elegyítésével is. (5)

A tulajdonosokat kötelező képezni rá, hogy hogyan ismerhetik fel az injekcióra adott túl heves reakciókat (pitbullok és bulldogok esetében kifejezetten gyakori), ami a beadást követő 30-60 percben jelentkezik (csalánkiütés, hányás-hasmenés, arctájéki duzzanat, gyengeség, sokk). Továbbá szükséges a gazda által otthon vezetett napló a tünetekre vonatkozóan, mert az injekció beadását követő vakaródzasi területek és mintázatok segíthetik a terápia menetének pontosítását. Előfordul, hogy súlyosan allergiás pácienseknél antihisztamin premedikációra lehet szükség, a biztonságosan beadható legalacsonyabb dózis meghatározásáig. Általánosságban elmondható, hogy a kezelésekre bevont állatok felénél kell a protokollt módosítani a tapasztalatoknak megfelelően, de ennek köszönhetően a sikeresség 96%-os, míg azoknál a pácienseknél, ahol a sztenderd adagokhoz és intervallumokhoz ragaszkodik a kezelő állatorvos, már csak 77% a siker. (A kezelésbe vont állatok 48%-a a kezelés első 6 hónapján belül nem felelt meg a kritériumoknak, míg további 2% a hosszú távú hatások miatt került ki a vizsgálati csoportból.) Fentiekből látható, hogy nagy jelentősége van a protokoll egyedre igazításának, ami pedig megmutatja, hogy milyen nehézségekbe ütköznek a kutatók, amikor az immunterápiák egységesítését tűzik ki célul. (5)

Az elmúlt évek tapasztalatait összesítve sem született még megbízható tanulmány a kutyákon végzett immunterápiák standardizálására, vagy akár csak az eredmények tudományos, objektív összehasonlítására. Az eredmények egységesítését nehezíti, hogy teljesen zárt, kontrollált és reprezentatív egyedszámmal rendelkező vizsgálati csoportot összeállítani közel lehetetlen, mert a kísérletbe vont állatok allergiáját több születés előtti és közvetlenül születés utáni körülmény is nagyban befolyásolhatja, ahogy a földrajzi elhelyezkedés, étrend, de még a megszületés időpontja és természetesen a vizsgált fajta érzékenysége is. (5)

Arra vonatkozóan már születtek zárt vizsgálatok, hogy kutyák esetében az immunterápia sikeresen alkalmazható, mert a vizsgált állatok 59%-ban több, mint 50%-os javulást hozott a kezelés, szemben a placeboval kezelt alanyoknál, ahol csupán 21% volt a javulás. (5)

Továbbá ismert az, hogy a kezelés eredménye független attól, hogy intradermális vagy szerológiai teszt alapján került elbírálásra az állat allergénekre mutatott érzékenysége. Viszont az immunterápiára adott válasz allergénspecifikus, ami miatt a hiposzzenzitivációs kezelés jóval eredményesebb azon atópiás dermatitiszes kutyák esetében, melyeknél allergiateszt előzte meg a terápiát (70%-a jó, vagy kiváló eredmény). Szemben azokkal a kezelésekkal, ahol sztenderd,

regionális allergénekkal dolgoztak, figyelmen kívül hagyva az egyedi allergiateszt nyújtotta lehetőséget.

Az allergének bizonyos típusaira adott válaszokat még további vizsgálatoknak kell alávetni. (5)

Vannak olyan tapasztalatok, melyek szerint, a siker rátát nem befolyásolja szignifikánsan a kezelt kutyák életkora, a betegség kialakulásának ideje, sem a klinikai tünetek jelenléte a kezelés megkezdésének idején. Míg más kutatások szerint nincs arra utaló jel, hogy az ivar vagy a tünetek fennállásának időtartama befolyásolná a hiposzzenzitizáció sikerét, azonban gyűlnek a bizonyítékok arra vonatkozóan is, hogy az életkor és a tünetek jelentkezése óta eltelt idő mégis jelentőséggel bírhat. (5)

Hasonló ellentmondással találkozhatunk, amikor a kezelés időtartamát vizsgálják, mert az atópiás dermatitiszes, hiposzzenzitizálással kezelt kutyáknak általában élethosszig tartó terápia szükséges, de mégis vannak már olyan esetek, ahol tartós eredményt értek el, a kezelés elhagyása után. Egyelőre, ami biztos tapasztalat, hogy a terápiára adott válasz észleléséhez szükséges idő egyedenként változó, ezért egyes páciensek, akár már néhány hónapon belül pozitív választ mutatnak, míg vannak esetek, amikor az eredmények kevésbé látványosak vagy észrevétlenek maradnak, akár 1 év kezelési idő után is. Utóbbi miatt általános szabály, hogy a tulajdonosokat tájékoztatni kell, hogy folytassák az antigén-specifikus immunterápiát 1 teljes évig, mielőtt felmérnék ennek a terápiának az eredményességét. (5)

Az allergén injekciókra adott kereszt reakciókkal kapcsolatos tapasztalatok is hasznosak a terápia megtervezésében, de erre vonatkozóan eddig elsősorban emberek kezelése alapján készültek vizsgálatok. Egyelőre kutyákkal kapcsolatban a szakértők, az egyedi allergénekre történő tesztelést javasolják. Arra vonatkozóan is vannak már tapasztalatok, hogy a beadásra szánt allergén kivonatok tárolása és keverése is befolyásolhatja a kezelés sikerességét (proteázok, szeparált beadás). (5)

A mellékhatásokat tekintve szerencsés tény a terápia sok kérdéses aspektusa mellett, hogy súlyos reakciót a páciensek csupán 1-1,25% mutatott és nagyobb valószínűséggel csak a helyi reakciók megjelenésével kell számolni.

Embereknél a hiposzzenzitizációs kezelés lehetséges hosszú távú káros hatásaira vonatkozó legtöbb tanulmány nem mutatott semmilyen klinikai vagy immunológiai rendellenességet, ami körülbekintésre adna okot. (5)

Ezen túlmenően, bár ellenőrzött tanulmányok nem értékelték a glükokortikoidok és a ciklosporin hatását az allergén-specifikus immunterápia hatékonyságára, de ezeket a szereket célszerű a lehető legalacsonyabb dózisban alkalmazni a tünetek megfelelő enyhítése érdekében, addig, amíg az hiposzenzitivizáció kifejti a hatását. (5)

3. A szubkután immunterápia (SCIT)

3.1. A SCIT humán vonatkozásai

A szubkután allergénspecifikus immunterápia (SCIT) az IgE által közvetített allergiás betegségek egyik legjobban dokumentált kezelése a humán gyógyászatban. (4)

A terápia módja

A szubkután végzett immunterápia folyamata emberekben egy bevezető fázisú injekciós terápiával kezdődik, növekvő mennyiségű allergént tartalmazó dózisokkal, majd ezt egy 3-5 éven át tartó, fenntartó fázis követi. A hosszú kezelési időt a megfelelő immuntolerancia kialakulása mellett a kezelés biztonságossága teszi szükségessé. (4)

A SCIT protokolljai között ezért a klasszikus (időigényes) kezelési módok mellett megjelentek gyorsított (u.n. rush) típusú beadási módok is, amelyek azonban az allergiás reakciók szempontjából fokozott kockázatot jelenthetnek. (4)

Eredmények

A szubkután immunterápia hatékonyságát az allergiás rhinitis és az asztma kezelésére már egyértelműen megerősítették publikációk. (4)

A leírások alapján a legtöbbet a közepesen súlyos asztmás betegek profitálnak a SCIT terápia révén, mivel a kezeléseket követően az inhalációs glükokortikoidok használatának mértéke általában jelentősen csökkenthető esetükben. (4)

A pollennel összefüggő allergiák kapcsán a gyorsított (rush) beadási módokkal még az aktuális pollenszezon során is javulást értek el a tünetekben, de a helyi mellékhatásokról beszámoló betegek aránya ezekben az esetekben meghaladta a 40%-ot.

Az emberi AD kezelésére vonatkozóan viszont nem meggyőzőek az adatok a SCIT esetében. Ennek megfelelően a jelenlegi irányelvek az immunterápiát csak speciálisan kiválasztott AD-ben szenvedő betegek esetében ajánlják. (4)

Hasonlóképpen, eddig nincs bizonyíték a SCIT hatékonyságára az embereken előforduló ételallergiák esetében sem. (4)

A terápiával kapcsolatos problémák, jövőbeli kihívások

A lassú terápia ellenére mellékhatások még így is előfordulnak (főleg a bevezető fázisban), mind helyi reakciók és esetenként akár anafilaxiás reakció formájában is. (4)

Ezeket az allergiás reakciókat kortól függetlenül, mind felnőttek, mind gyermekek esetében tapasztalták, és nagyobb arányban fordulnak elő SCIT kezeléseknél a később bemutatásra kerülő SLIT kezelésekhöz viszonyítva. (4)

Az immunterápiák hosszú kezelési ideje a betegek alacsony közreműködési hajlandóságát és a kezeléssel való nagyszámú lemorzsolódását eredményezi mind a SCIT, mind a SLIT esetében. A gyorsított (rush) beadási protokollok segíthetnek ezen probléma leküzdésében, azonban az allergiás reakciók fokozott kockázata miatt még számos további vizsgálatot igényelnek. (4)

3.2. A SCIT kutyák és macskák esetében

A terápia módja

A szubkután immunterápiát kutyákon már több mint fél évszázada alkalmazzák. (4)

Az állatgyógyászatban a klasszikus immunterápia esetében az allergéneket tartalmazó oldatot szubkután injekció formájában adják be (SCIT) növekvő térfogatban/koncentrációban a bevezető szakasz során, mely protokolltól függően általánosságban 4 héttől 4 hónapig tart. A fenntartó időszak elérését követően az injekciókat 3-4 hetente szükséges ismétetni. (4)

Az allergén dózisa és a beadás gyakorisága az egyes állatokhoz igazítható az adott állatra vonatkozóan a tünetek, legfőképpen a viszketés erőssége alapján. (4)

A terápiát legalább 12 hónapig szükséges folytatni, hogy az eredmények megbízhatóan elbírálhatóak legyenek. (4)

Eredmények

A siker aránya változó, de a legtöbb vizsgálatban a kutyák több, mint felénél jó vagy kiváló gyógyulási arányról számoltak be. (9)

A rekombináns, adjuváns hatóanyagú SCIT-tel végzett első vizsgálatokban Der f2 antigénnel kísérletileg szenzibilizált, atópiás máltai selyemkutya - beagle keresztezésű kutyákon ígéretes eredményekről számoltak be. (9)

Az eddig megjelent legnagyobb számú kutya bevonásával (664 egyed) készült retrospektív tanulmány, amely a SCIT hatékonyságát vizsgálta atópiás kutyák esetében, 59,9%-os sikerességi arányt mutatott 9 hónappal a SCIT kezelés megkezdését követően. (9)

Ezen, friss tanulmány eredménye megegyezik a korábbi vizsgálatok statisztikáival, amelyekben 51% és 64% közötti sikerességről számoltak be. (9)

Egy szintén újabb vizsgálatban a gyorsított (rush) terápiát alumínium adjuvánsal készített oldatok segítségével is vizsgálták, ahol hasonlóan pozitív eredményekről és a tünetek a hagyományos SCIT-hez viszonyítva gyorsabban kifejtett hatásáról és hasonló eredményességéről számoltak be. (4)

A betegek sokszor élethosszig tartó terápiát igényelnek, de egyes betegeknél tartósan eredményes hatású lehet a kezelés hónapokkal vagy évekkel az immunterápia befejezését követően. (4)

Macskák asztmájának sikeres allergén-specifikus immunterápiájáról több tanulmány került már publikációra, melyben egyelőre a szubkután beadási mód tűnik a sikeresebbnek. (5)

A terápiával kapcsolatos problémák, jövőbeli kihívások

A SCIT leggyakoribb leírt mellékhatása a fokozott viszketés. Ez a jelenség azonban jellemzően egyidejűleg alkalmazott viszketéscsökkentő gyógyszeres kezeléssel, valamint a dózis és a gyakoriság módosításával kiküszöbölhető. Az eddigi vizsgálatok alapján ezen mellékhatásokkal különösképpen számolni kell a gyorsított (rush) terápiák esetében. (4)

A gyorsított (rush) SCIT esetében, az említett vizsgálatokban a tünetek gyorsabban csökkentek a tanulmányozott kutyákon, a hosszútávú eredményekben pedig nem mutatkozott különbség a

hagyományos SCIT terápiához képest. A vizsgált 30 kutyából azonban 8 esetben kellett megszakítani a terápiát a viszketés fokozódása vagy generalizált kiütések miatt. A mellékhatások egyébként szájon keresztül adott prednizolonra jól reagáltak. (4)

Egyéb szisztémás mellékhatások általánosságban a vizsgált kutyák körülbelül 1%-ánál fordultak elő, melyek gyengeség, levertség, álmoság, lihegés, hasmenés, hányás, csalánkiütés és angioödéma, valamint anafilaxia formájában jelentkeztek. (4)

A terápiák során alkalmazott allergének optimális számára és optimális mennyiségére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre egyértelmű és egységes tudományos adatok. (4)

Az oldatokban található pollenek számát tekintve, az egyik tanulmány szerint csökkenti az immunterápia eredményességét, ha a pollenek és a penészspórák ugyanabban az oldatban kerülnek hígításra. A penészspórák és a pollenek két injekciós üvegben történő szétválasztása (ahogy az a humán allergológiában is ajánlott) a kezelés sikerességének növekedéséhez vezetett, és ezt egy későbbi vizsgálatban is ajánlották. (4)

Az allergének szétválasztására vonatkozó ajánlásokat azonban továbbra sem fogadják el egységesen, és a pozitív tapasztalatok valószínűleg inkább a vizes oldatokra vonatkoznak. (4)

A legújabb, eddig legnagyobb számú kutyával készített retrospektív vizsgálatban külön összehasonlították azon kutyák eredményeit, akik esetében a SCIT terápia során a tünetek csökkentésére oclacitinibet, ciklosporint vagy glükokortikoidot használtak. Az eredmények alapján a hosszútávú glükokortikoid kezelés csökkenti az immunterápia hatékonyságát, de az ilyen gyógyszerrel kezelt állatok száma csak kis számú volt a vizsgálatban. (9)

További fontos következtetés a vizsgálat alapján, hogy a betegek rendszeres nyomonkövetése javította a kezelések hatékonyságát. (9)

Mind a hagyományos, mind a gyorsított (rush) terápia esetében is elmondható, hogy bár az eredmények biztatóak, (és a rush protokollok akár a hagyományos SCIT hatékony alternatívájává válhatnak), azonban a jól megalapozott, kettős-vak, randomizált vizsgálatok továbbra is hiányoznak a megbízható következtetések levonásához. (4)

4. Szublingvális immunterápia (SLIT)

A szublingvális immunterápia (SLIT) az allergiás betegségek allergénspecifikus immunterápiájának (ASIT) egy olyan formája, amelyben az allergén kivonatok a kezelés során szájon keresztül kerülnek bejuttatásra injekciós forma helyett. (10)

A SLIT hatásmechanizmusa a korábban ismertetett mechanizmusok mellett az orális tolerancia rendszerén is alapul, mely az oromucosalis dendritikus sejtek által kiváltott hatás. (1)

A többi dendritikus sejthez hasonlóan az oromucosalis dendritikus sejtek felelősek az allergén felvételéért, feldolgozásáért és a T-limfociták számára történő bemutatásáért. A szájnyálkahártyán nagy számban fordulnak elő, és egyedülálló funkcionális jellemzőkkel rendelkeznek, mivel kulcssejtek az orális tolerancia indukciójában, vagyis abban az immunológiai funkcióban, amelynek révén az immunrendszer alapértelmezetten nem reagál a szájba kerülő anyagokkal (pl. élelmiszerekkel) szemben. Az allergológusok ezt a normális, homeosztatisz folyamatot használják ki, amikor megpróbálják a beteget oromucosalis úton deszenzibilizálni. (1)

Az orális kezelések hatékonysága szempontjából meghatározó, hogy a készítmény mennyi időt érintkezik a nyálkahártyával. Fontos tényező az applikációt követő nyelésig, evésig vagy ivásig eltelt idő, valamint, hogy a gyógyszer oldat vagy tablettá formájában kerül-e beadásra. (10)

4.1. A SLIT humán vonatkozásai

Az emberek allergiás betegségeinek ez az egyik kiemelt kezelés formája különösen Európában, ahol ezt a módszert gyakran részesítik előnyben az injekciós ASIT-tel szemben, és ahol már évek óta rendelkezésre állnak törzskönyvezett készítmények. (10)

Bár a korai tanulmányok ellentmondásos eredményekről számoltak be, a közelmúltban készült metaanalízisek olyan szaktekintélynek számító szervezetek által, mint a World Allergy Association, a Cochrane Collaboration és a Johns Hopkins University Evidence-Based Practice Center arra a következtetésre jutottak, hogy a SLIT biztonságos és hatékony kezelési forma. (10)

A SLIT fő kezelési területei emberben az allergiás légzőszervi megbetegedések, mint például az allergiás rhinoconjunctivitis vagy az asztma, de AD-ben is alkalmazásra került. (10)

Élelmiszer-antigénekkal szembeni immunizáció során az orális és szublingvális módszer a leggyakrabban választott két megoldás. (4)

A terápia módja

A SLIT során a folyékony vagy tablettá formájú allergén kivonatokat a nyelv alá juttatják be, hogy növeljék az allergénekkal szembeni toleranciát és enyhítsék a klinikai tüneteket. (4)

A piacon számos különböző protokoll és eltérő koncentrációjú készítmény található. (4)

Eredmények

A metaanalízisek és áttekintések jól dokumentált hatékonyságot mutatnak az SLIT esetében, különösen a pollen- és háziporátka-allergének kapcsán érintett pácienseknél, akik a betegség következtében allergiás rhinitis tüneteiben szenvednek. (4)

A vizsgálatok a SLIT alkalmazása során kevesebb szisztémás mellékhatásról számolnak be a SCIT-tel összehasonlítva (0,056 % vs. 1%). (4)

Bár az AD-re vonatkozó kezelések hatékonysága és elterjedtsége humán vonalon kevésbé meghatározó a légúti tünetekkel kapcsolatos allergiás kezelésekhez képest, de példaként egy vizsgálatban, amelyben az SLIT-et atkára érzékeny, AD-ben szenvedő embereken alkalmazták, az atópiás betegek 59%-a jelentős javulást mutatott a klinikai tüneteket tekintve, és átlagosan 46%-os csökkenést mutattak a standardizált, tünetekre utaló klinikai pontszámok. (10)

Az atkára érzékeny AD-ben szenvedő gyermekeknél a SLIT a klinikai tüneteket értékelő pontszámokat, valamint a tünetek csökkentéséhez szükséges egyéb gyógyszerek felhasználást is jelentősen csökkentette. A legjobb eredményekről az enyhe és a közepes tüneteket mutató betegek esetén számoltak be. (10)

A terápiával kapcsolatos problémák, jövőbeli kihívások

Az SLIT-kezelés elkezdésekor az emberek 60-85%-ánál jelentkezett enyhe és a kezelést nem igénylő mellékhatás és csak a betegek kis részénél (0,05-7%) jelentkeztek olyan súlyosabb reakciók, amelyek a kezelés abbahagyását eredményezték. (11)

Általánosságban összehasonlítva, ha mindkét lehetőség elérhető, a SLIT terápia mellett egyes tanulmányok szerint kevesebben döntenek a SCIT terápiával szemben, valószínűleg a naponta szükséges gyógyszeradagolás miatt. (4)

Élelmiszer-antigénekkal szembeni immunizáció során bár az orális ASIT nagyobb hatékonyságot mutatott a tapasztalatok alapján, de a szisztémás mellékhatások is gyakoribbak voltak, mint a SLIT immunterápia esetében. (4)

Jelenleg a SLIT az egyetlen olyan immunterápia, amelyet adjuvánsok nélkül alkalmaznak Európában, míg az Egyesült Államokban a terápia általában adjuvánsok nélküli vizes kivonatokon alapul. (4)

Természetesen a különböző vivőanyagok, amelyek fokozzák az allergén dendritikus sejtekbe való felvételét, és javítják azok könnyebb célba juttatását valamint biztonságosabb alkalmazást tesznek lehetővé, továbbra is a kutatások középpontjában állnak. (4)

4.2. SLIT kutyák és macskák esetében

A terápia módja

Mind a kutyák, mind a macskák esetében a beadás módja egy-egy választott tanulmány konkrét példáján keresztül kerül bemutatásra.

A kutyák esetében a választott vizsgálatban egy folyékony, szublingvális allergén-kivonatot kaptak, amelyet egy humán betegek SLIT-terápiájára szakosodott, kereskedelmi gyógyszertár állított elő, és amelyet kutyáknál történő használatra módosítottak. A védett készítmény a *Dermatophgoides farinae* és a *Dermatophagoides pteronyssinus* glicerínált kivonatait tartalmazta, és/vagy *Tyrophagus putrescentiae*-t tartalmazott, az egyes kutyák egyéni vizsgálati érzékenységének megfelelően. (10)

A SLIT-kezeléshez három üveg készült, melyekben az allergének növekvő koncentrációban voltak jelen. A terméket kis, kampószerű fúvókával ellátott pumpás adagoló üvegekben biztosították a beadáshoz. (10)

A fűvókát a fogak alsó íve fölé helyezték, és két pumpálásnyit (0,05 ml-t pumpánként) applikáltak a nyelv alatti területre, naponta kétszer (egyidőben), a vizsgálat minden napján. A beadást követően legalább 5 percig nem volt megengedett az evés és az ivás. (1. ábra) (10)

A napi kétszeri kezelést az első (legalacsonyabb koncentrációjú) üveggel kezdték az első 2 hónapban, majd a második üveggel további 2 hónapig, ezt követően a harmadik (legmagasabb koncentrációjú) üveggel folytatták további 2 hónapon keresztül. (10)



1. ábra. Szublingvális immunterápiás oldatot tartalmazó (SLIT) adagoló használata kutyában (10)

A macskák esetében a választott tanulmányban egy vizes alapú, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Acarus siro* és/vagy *Tyrophagus putrescentiae* glicerinnel kivonatát tartalmazó oldatot használtak, szintén pumpás adagolóval. (11)

Az első két hétben egy csepp (45 μ l) oldatot adtak be naponta, hétfőtől péntekig, a kezelés első két hetében, majd ezt követően naponta két cseppet (90 μ L) a vizsgálat hátralévő részében, azaz egy éven keresztül. A tulajdonosokat kiképezték, hogy a SLIT-et a lehető legközelebb adják be a szublingvális nyálkahártyához. A beadást követően legalább 5 percig nem volt megengedett az evés vagy ivás. (11)

Eredmények

A szublingvális immunterápia rendszeresen és sikeresen alkalmazott kezelési eljárás a humán gyógyászatban allergiás betegek esetében. Kutyák esetében még csak kevés irodalom áll rendelkezésre a hatékonyságával kapcsolatban és ezek eredménye is eltérő. (4)

Egy kis mintaszámú vizsgálatban hét kutyából csak egy mutatott szignifikáns javulást a kezelés hatására. (4)

Egy placebo-kontrollált kísérleti vizsgálat során, melyben poratkára érzékeny beagle kutyákat homogenizált atka pasztával kezeltek, hetente egyszer az ínyre kenve, nem mutatott hatékonyságot a terápia és az allergén-specifikus IgE változását sem sikerült kimutatni. (4)

Egy kis számú, nem kontrollált, 6 hónapig tartó kísérleti vizsgálatban, amelyet atkára érzékeny kutyákon végeztek, a humán SLIT-hez igazított, naponta kétszer alkalmazott protokollt felhasználva, klinikai javulás volt megfigyelhető. Nem csak a viszketés és bőrelváltozások csökkenése következett be a kutyák többségénél, de az atkaallergén-specifikus IgE szint csökkenése és az atkaallergén-specifikus IgG növekedése is megfigyelhető volt. (4)

Egy másik, nem publikált, de nagyobb mintaszámú, nyílt, nem kontrollált vizsgálatban jó és kiváló eredményekről számoltak be a kutyák körülbelül 60%-ánál, ugyanezt a kezelési protokollt alkalmazva. Ebben a tanulmányban a SLIT azon kutyák 50%-ánál is eredményes volt, ahol a SCIT nem vezetett eredményre, és biztonságosan alkalmazható volt azon kutyák esetében, akik korábban már anafilaxiás reakciót mutattak a SCIT során. (4)

A macskák első dokumentált vizsgálatánál 22 macskát vontak be a kezelésbe. A terápia során a macskák jól reagáltak a SLIT-re és a gyorsan csökkentette az allergiás dermatitisz tüneteit különösebb mellékhatások nélkül. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszeres kezelés során, mely a tünetek csökkentését szolgálta, mind a kezelt állatok száma, mind a kezeléshez szükséges gyógyszer mennyisége folyamatosan csökkenthető volt a vizsgálat végéig, ami arra utal, hogy a SLIT hatékonyan csökkentette a kortikoszteroidok felhasználásának szükségességét. (11)

Korábbi tanulmányokban arról számoltak be, hogy a SLIT emberek esetében 12 hónap után eredményez klinikai javulást, míg kutyák esetében már 6 hónap után látható a kezelés hatékonysága. A kis számú macskán folytatott friss tanulmányban azonban, már döntő többségében a kezelés első három hónapjában megfigyelhető volt a javulás, annak ellenére,

hogy a macskákat különböző időpontokban vették fel a kezelésbe, így a poratka szezonális változásai eltéréseket okozhattak volna. (11)

A terápiával kapcsolatos problémák, jövőbeli kihívások

Kutyák esetében az első, eredménytelen vizsgálatoknál krémsajtot alkalmaztak pumpás megoldás helyett, így mivel az allergének feltehetően nem töltöttek el megfelelő időt a nyálkahártyán, a beadás ezen módja felelős lehet az eredmények elmaradásáért. (4)

Kutyák esetében csak nagyon enyhe és önkorlátozó mellékhatásokról számoltak be, például viszketésről, hányásról, letargiáról és csökkent étvágyról. (4)

Az említett, macskákkal foglalkozó vizsgálatban nem tapasztaltak szisztémás vagy helyi mellékhatásokat (11)

Amint azt korábban az ASIT-kezelés során emberekben megfigyelték, a macskáknál végzett vizsgálatban az IgE értékek egyértelműen csökkentek a kezelés kezdetétől a végéig. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az atka-specifikus IgE fontos szerepet játszhatott a betegség patogenezisében. A pollen specifikus IgE szintek és a klinikai tünetek között azonban ebben a vizsgálatban nem sikerült kapcsolatot kimutatni. (11)

A másik eltérés emberekhez és kutyákhoz képest, hogy a feltételezést, mely szerint az atka-specifikus immunterápia a kezelés során IgG szint növekedést generál, a vizsgált macskáknál nem igazolódott, a vizsgált IgG szint stabil maradt. (11)

Az humán vizsgálati eredmények alapján feltételezhető, hogy az immunterápia beadásának módja felelős lehet az eltérő ellenanyag szintekért. (11)

A vizsgálatok egyik legnagyobb korlátja a bevont állatok kis száma. Ahogy a macskák SLIT terápiájával foglalkozó publikáció erre külön ki is tér, ennek egyik oka az összes felvételi szempontnak megfelelő eset megtalálásának nehézsége. Esetükben a macskák több, mint egyharmadánál, bár hiába rendelkeztek a rájuk jellemző AD tüneteivel, nem tudtak pozitív allergénspecifikus IgE-szintet kimutatni. (11)

A megfelelő vizsgálatokhoz mindemellett megfelelő kontrollcsoportra is szükség van, mely szintén nagyobb számú állatot igényelne, de az említett nehézségek miatt nehéz olyan macskákat találni, amelyek eleget tesznek a felvételi kritériumoknak. (11)

A viszketés javulásának értékelése macskáknál nehézkes a viselkedésbeli sajátosságaik miatt és a kutyák vizsgálatához képest mindenképpen kevésbé objektívnak tekinthető. Az eredmények némi torzítása várható, ha a tulajdonosok szubjektív értékelését vesszük figyelembe. A pVAS-skála kutyákról adaptált pontszámának felhasználásával és figyelembe véve, hogy a tulajdonos személye nem változott a vizsgálat során, a várható torzítás csökkenthető, és a különböző időpontokban kapott értékek megbízhatóbbak lesznek. (11)

A tünetek elbírálásának várt nehézségei miatt ezért az eredmények pontosításához egy szerológiai tesztet is bevontak a jelzett vizsgálatban, hogy felmérjék az IgE-szintek változását a teljes kezelés során. (11)

Bár az IgE szerepének vizsgálata az allergiás dermatitiszben javasolt, macskák esetében nem mindig sikerült összefüggést megállapítani az allergénspecifikus IgE és a betegség pathogenezeise, vagy IgE szintben megfigyelt változások és az allergénspecifikus immunterápia sikere között. Az említett vizsgálat sem erősített meg egyértelmű összefüggéseket a terápia és az IgE szintek változása között macskák esetében. (11)

Összefoglalva azonban a vizsgálat alapján elmondható, hogy az atka-specifikus SLIT gyors, hatékony, biztonságos és jól tolerálható kezelésnek tűnik a viszketés és a bőrjelenségek kezelésére ezt az atópiás macskákból álló csoportot tekintve. (11)

A SLIT hasznos alternatívájává válhat a SCIT terápiának és egyre több helyen válik elérhetővé világszerte. (4)

Az SLIT javíthatja a tulajdonosok ragaszkodását a kezeléshez, elkerülve a stresszes klinikai és helyi látogatásokat és az esetleges helyi lokális allergiás reakciókat. (11)

Az eleségallergiás háziállatok tünetmentessége leggyakrabban a káros allergének elkerülését szolgáló, a kereskedelmi forgalomban kapható, monoproteikus vagy hidrolizált fehérjetartalmú tápokkal érhető el. A legtöbb állat számára nem okoz gondot a szigorú diéta és ugyanazon táplálék fogyasztása minden nap. (4)

Igaz, a tulajdonosok rábeszélése a monodiétára ennek ellenére sokszor mégis problémát jelent. Emellett pedig - különösen a kisgyermekes családoknál és a válogatós állatoknál- az egyéb eredetű eleség kikerülése bizonyos esetekben nagyon nehéz vagy egyáltalán nem lehetséges. (4)

Az emberekkel ellentétben a táplálékkal kapcsolatos túlérzékenységi reakciók túlnyomórészt csak enyhébb bőr-, valamint gyomor- és bélrendszeri tünetekben jelentkeznek, és eleséggel kapcsolatos anafilaxiás folyamatok pedig gyakorlatilag nem ismertek. (4)

Mindezeket ismerve érthető, hogy a táplálék allergénekre vonatkozó immunterápia korlátozott jelentőséggel bír háziállatok esetében.

Mindazonáltal egy tanulmány értékelte az eleségallergén-alapú SLIT alkalmazásának megvalósíthatóságát és biztonságosságát kutyáknál, mely modellt érdemes lehet majd tanulmányozni a humán vizsgálatok továbbfejlesztésére. (4)

5. Az intralimfatikus immunterápia (ILIT)

Az ILIT az immunterápiák egy újabb, fejlődő formája, ahol a beavatkozás során az allergén kivonatot injekció formájában, közvetlenül a nyirokcsomóba juttatják be. (4)

A hagyományos immunterápiák, mint például a szubkután és a szublingvális immunterápia, hosszú kezelést igényelnek, így a betegek számára számottevő időbeli (és anyagi) ráfordítást jelentenek, ráadásul humán esetekben gyakran váltanak ki helyi vagy alkalmanként szisztémás túlérzékenységi reakciókat. Ezért összességében a humán kezelések során az allergiás betegeknek csak kevesebb, mint 5%-a kap immunterápiát. Az új beadási módokat, ahogy az intralimfatikus immunterápiát is ezért a humán gyógyászatban egyre gyakrabban vizsgálják az említett problémák áthidalására. (12)

Embereknél kimutatták, hogy az intralimfatikus immunterápia (ILIT) fokozza a hatékonyságot és a betegek együttműködési hajlamát, valamint a kezelési időt 3 évről 8 hétre csökkentette. (13)

Az ILIT működési elvének az alapja az úgynevezett “geographic concept of immunogenicity”. Ez alapján minden antigén kapcsolatának a megfelelő B- és T- sejtekkel egy immunreakciót kell kiváltaniuk. Ezek a B- és T sejtek a legnagyobb számban limfoid szervekben találhatóak meg, például a nyirokcsomókban. Normál esetben az antigének nyirokcsomóba történő szállítása a dendritikus sejtek segítségével történik. Mivel így azonban csak kis száma jut el az

antigéneknek (az allergéneknek) a nyirokcsomóba, a közvetlen antigén-befecskendezésnek javítani kell az immunválaszt és erősíteni az immunreakciót. (13)

Az eljárás során a többi immunterápiához képest az allergének lényegesen kisebb mennyiségét juttatja be az eljárás a szervezetbe, a kumulatív dózis körülbelül 1000-szer alacsonyabb, mint a SCIT esetében. A bejuttatott kivonat közvetlenül a magasan immunkompetens limfocitákkal kerül kapcsolatba, az eljárás így maximalizálja a tolerancia-indukció valószínűségét, miközben az alacsonyabb allergéntartalom miatt csökkenti az allergiás reakciók valószínűségét. (4)

Az ILIT során az allergéneket közvetlenül a nyirokcsomókba juttatják be, ahol a nagy számú antigén prezentáló sejtek, T-sejtek és B-sejtek fokozzák az antigénprezentációt és az adaptív immunrendszer későbbi aktiválódását. (12)

Az ILIT minimálisan is több, mint 100-szor több allergént juttat a nyirokcsomókba, bármelyik másik beadási módszerhez képest. Fokozza az IL-2, IL-4, IL-8, IL-10 és γ -IFN szekréciónak, ezáltal serkentve az adaptív immunitást; emellett a plazmablasztok proliferációját is indukálja, amelyek nem-IgE immunglobulinokat termelnek, növelve az IgG és IgG4 szérumszintjét, valamint az IgG4 affinitását az allergénekkal szemben. (12)

5.1. Az ILIT humán vonatkozásai

A terápia módja,

A terápia során leggyakrabban 3 alkalommal juttatják be az allergén kivonatot tartalmazó injekciót a nyirokcsomóba összesen egy 12 hetes periódus alatt. (4)

Eredmények

Az első humán klinikai alkalmazása egy fúziós fehérjével történt (MAT-Fel d 1), amely a macska szőrszálak fő allergénjéből, a HIV vírus fehérjéjének transzlokációs szekvenciájából (TAT) és egy invariáns lánc csonka peptidjéből állt, amelyet alumínium adjuvánssal használva intralimfatikusan adtak be. (4)

A kezelés jelentősen javította az allergiás rhinitis tüneteit, feltehetően az indukált T-sejt válaszképtelenség okán. (4)

Az ILIT hatásosnak bizonyult nyírfa- és fűpollenallergiás betegeknél. Az allergiás rhinitisben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban a hatás 1 évig tartott. (4)

A vizsgálatok alapján jelentősebb klinikai javulásokat írtak le az ILIT esetében a SCIT terápiával összehasonlítva. (4)

A terápiával kapcsolatos problémák, jövőbeli kihívások

A humán vizsgálatok során a legtöbb esetben a kezelések egyértelműen csökkentették a tüneteket a kezelt betegek esetében. A hatékonyság szempontjából azonban jelentős eltéréseket lehetett felfedezni. Ezeknek egyik magyarázatául szolgálhat, hogy a különböző vizsgálatok során eltérő allergéneket használtak, melyek esetében az ILIT hatékonysága eltérő lehet, valamint a vizsgálatokban használt eltérő vivőanyagok más erősségű immunválaszt voltak képesek kiváltani. Különböző vizsgálatoknál a kezelésre választott nyirokcsomók is eltérő helyeződésűek voltak. Több esetben felmerült a kezelési protokollok változtatásának szükségessége, például az injekciók beadási intervallumára vonatkozóan, azok gyakoriságának növelése a megfelelő hatás érdekében. Két tanulmány esetében pedig egyáltalán nem igazolódott az ILIT hatékonysága. (12)

Nem született még olyan tanulmány humán vonalon, mely az ILIT hatékonyságát hasonlította volna össze a hagyományos immunterápiákkal szemben (pl. SCIT, SLIT), kivéve egyet, az ILIT első értékelését. (12)

5.2. ILIT kutyák és macskák esetében

A terápia módja

A beadás módjának bemutatására választott tanulmányban egy humán gyógyászatból átvett protokoll szerint végezték el a kezelést. A hagyományos SCIT terápiához képest ezen deszenzibilizálás során az ILIT oldatok koncentrációja nem változott, minden alkalommal 0,2 ml került beadásra. Az oldatban a 20000 PNU allergént egy alumínium készítménnyel keverték. Az oldatok elegyítését követően a beadásnak 60 percen belül meg kellett történnie. Az oldatokat ultrahang vezérelten fecskendezték be, a poplitealis nyirokcsomóba. Az oldatok beadását 4 hetente ismételték, a tüneteket kontrollálva minimum 3, maximum 7 alkalommal. (2. ábra.) (13)



2. ábra. Intralimfatikus immunterápiás oldatot (ILIT) tartalmazó injekció beadása 8 éves, hím, franciabulldog kutyának (4)

Eredmények

Az intralimfatikus immunterápia kutyák esetében először több mint 30 évvel ezelőtt került leírásra, amikor néhány kutya, amelyek nem reagáltak a hagyományos SCIT immunterápiára, javulást mutattak az allergén-kivonat intralimfatikus beadási módjával. (4)

Az egyetlen korábbi kontrollált tanulmányban 24 kutyából 16 egyed esetében (59%) számoltak be a tünetek legalább 50%-os enyhüléséről a placebo csoportban vizsgált 21%-os arányhoz képest. (4)

A közelmúltban végzett ILIT terápia alumínium-precipitált allergénekkal kutyák esetében a hagyományos SCIT immunterápiához hasonló hatékonyságot mutatott. (4)

A legújabb, az ILIT hatékonyságát vizsgáló tanulmányban 20 kutyából 12 esetében (60%) volt leírható megfelelő mértékű, legalább 50%-os csökkenés a kontrollált tünetekben. (13)

Utóbbi vizsgálatban a jól reagáló kutyák esetének 33%-ában már 4 hét után, 42%-ában 8 hét után, 25%-ában pedig 12 hét után már elérték a tünetek elvárt, legalább 50%-os csökkenését. (13)

A vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az ILIT hatékonysága hasonló az SCIT-hez képest, azonban a tünetek enyhülése az ILIT terápia során lényegesen gyorsabban elérhető. (13)

A vizsgált tanulmányban, a terápia egyetlen kutya esetében sem mutatott mellékhatást, és mindegyik kutya kezelése sedatio nélkül elvégezhető volt. (13)

A vizsgálat kiemeli továbbá, hogy a reagáló és a nem reagáló kutyák esetében nem találtak összefüggést az állatok között, és külön kitérnek arra, hogy korábbi egyes feltételezésekkel szemben továbbra sem igazolódott, hogy az idősebb kutyák rosszabbul reagálnak az immunterápiára. (13)

Egy, az ILIT hosszútávú hatását vizsgáló tanulmányban szintén a terápia hatékonyságát és biztonságosságát sikerült igazolni. (14)

A terápiával kapcsolatos problémák, jövőbeli kihívások

Az intralimfatikus immunterápia bizonyítottan hatékony és biztonságos kezelésnek bizonyult az atópiás dermatitiszben szenvedő kutyák esetében. Ellentétben a humán gyógyászattal, ahol három intralimfatikus injekció hosszú távú eredményt hozott, a kutyákon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a kezelés abbahagyása után néhány hónappal a legtöbb kutya esetében kiújulás várható a tünetekben. Ezt egy, az ILIT hosszútávú hatásait vizsgáló állatorvosi tanulmány is megerősítette. (15)

A már említett, alacsony mintaszámú, prospektív vizsgálatban, az ILIT terápiában részesült állatok esetében ezért a beadott négy intralimfatikus injekció után a terápiát fenntartó SCIT terápiával folytatták, és 3 hónap eltelével újra összehasonlították a tüneteket a teljes idő alatt kizárólag SCIT-ben részesített csoporttal. A vizsgálatban az ILIT terápiával kezelt állatok esetében a terápia hatékonysága a tüneteket figyelembevéve eredményesebbnek bizonyult. Fontos azonban megjegyezni, hogy az ILIT terápia esetében az oldat alumínium-hidroxidot tartalmazott, mely meghosszabbítja a szervezet immunválaszát az allergénnel szemben, ez pedig magyarázhatja az ILIT csoport jobb eredményeit a SCIT csoporthoz képest, annak ellenére, hogy a terápia az első három hónap után már megegyezett. (15)

A jelen vizsgálat eredményei alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az ILIT-nek volt a legnagyobb sikeressége a klinikai tünetek csökkentésében a három vizsgált beadási mód közül. Az eredmények azt sugallják, hogy az allergén beadásának módszere jelentős hatással van az immunterápia eredményére. (15)

A hosszútávú hatásokat vizsgáló tanulmányban szintén jelentősen eltérő eredmények születtek a vizsgált kutyák között. A tanulmányba bevont 51 kutya közül csak 22 esetében sikerült teljesen végig vinni a protokollt. Ennek részben az oka az, hogy bár voltak olyan kutyák, akik a humán vizsgálatokhoz hasonló, hosszútávú javulást mutattak a kezelésre, de számos kutya esetében a kiújuló tünetek miatt SCIT terápiára kellett váltani az utolsó kontroll időpontja előtt. (14)

A kisebb mennyiségű allergént tartalmazó, ILIT-tel kezelt kutyák eredményeit összehasonlítva a SCIT kezelések eredményeivel nagy valószínűséggel megállapítható, hogy az allergének beadásának módja sokkal lényegesebb az allergének koncentrációjához képest az immunválasz kialakulásában. (14)

Az ILIT alkalmazásakor alkalmanként enyhe mellékhatásokat észleltek, ami összhangban van a humán gyógyászatban tapasztaltakkal, ahol az intralimfatikus injekciókat jobban tolerálták a betegek, mint a szubkután injekciókat. (14)

Egy nemrég készült tanulmányban azonban két anafilaxiás esetet regisztráltak a terápia folyamán, ami megkérdőjelezi az ILIT feltételezett biztonságát. (4)

A humán- és állatorvosi vizsgálatokban az ILIT-nek alávetett betegek száma még mindig alacsony, és az intralimfatikus, alumínium-precipitált allergénnel végzett immunterápia hosszú távú hatásai nem ismertek sem embereken, sem állatokban. (14)

Az intralimfatikusan alkalmazott allergéneket vizsgáló, jól megalapozott, kettős vak és randomizált vizsgálatok az SLIT esetében is még szükségesek az eredmények megerősítéséhez. (4)

6. Összefoglalás.

Mind a humán, mind az állatorvosi vonalon a legfrissebb publikációkat tekintve jól látható, hogy az ASIT mindhárom vizsgált beadási módja esetében sikerült bízató eredményekről, és a kezelés sikerességéről beszámolni adott felhasználási területeken. Fontos azonban látni, hogy az ASIT eljárásokra általánosságban is jellemző széleskörű eltérések, mind az alkalmazásukkal, mind az őket vizsgáló tanulmányokkal kapcsolatban számos bizonytalanságot vetnek fel, melyek nehezítik a kezelések megszilárdulását és pontos helyük meghatározását az allergia kezelések során.

A három kezelési eljárást összehasonlítva a SCIT terápia egyik legnagyobb előnye, hogy az újabb beadási módokhoz képest már sokkal szélesebb körű vizsgálatok és sokkal több tapasztalat áll rendelkezésre mind a humán, mind pedig az állatorvosi vonalon. Az emberi kezelések esetén jelentősége igazán a felsőlégúti allergiás és asztmás betegségek kezelésében mutatkozik meg, amíg állatok esetében az AD során kerül leggyakrabban használatra.

Hátránya, hogy humán vizsgálatok során AD-ben és táplálékallergiák esetén sem igazolható meggyőzően a hatékonysága, utóbbiban viszont a SLIT megfelelő alternatíva lehet. (4)

Nehézség a gyakori kezelések szükségessége miatt, - főleg humán vonalon -, a terápiák idő előtti nagyszámú befejezése. Ezen probléma megoldására pedig nem az otthoni kezelés tűnik a jó megoldásnak, mivel a kutatásokból látható, hogy a terápia eredményessége jelentősen javítható a rendszeres kontrollal és az egyedileg kialakított és időközben módosított terápiával. A mellékhatásokat tekintve ezek a SCIT esetén kerültek leírásra leggyakrabban, de inkább csak enyhe tüneteket okoztak, és főleg a gyorsított (rush) terápia folyamán jelentkeztek. Az új típusú, pl. allergoidot tartalmazó oldatok megoldást nyújthatnak erre a problémára is, és későbbi állatgyógyászati bevezetésük szintén hasznos lehet a SCIT állatgyógyászati jövőjét illetően. (4)

(9)

A SLIT terápia esetében a legnagyobb előny, hogy a készítmény, bár napi szinten adandó, de otthoni környezetben applikálható, ezzel főleg macskák esetében jelentősen csökkenthető a beadás során az állatokat érő stresszfaktorok száma. Feltehetően a napi beadás miatt a tulajdonosok lemorzsolódása azonban hasonlóan magas számú, mint a SCIT esetén a humán vizsgálatok alapján.

A humán esetekben központi szerepe lehet a táplálék allergiával összefüggő kezelések során, az orális tolerancia mechanizmusának kihasználása. Állatok esetében viszont az eliminációs diéták könnyebb megvalósíthatósága és az erre a célra rendelkezésre álló tápok egyre nagyobb választéka miatt jelentősége egyelőre elhanyagolható.

A SCIT terápiához képest egyértelmű előnye, hogy kevesebb a kezelés során fellépő mellékhatás (sok esetben adjuvánsok nélküli, vízalapú oldatok) és hatásukat a SCIT terápiához képest lényegesen gyorsabban érik el. (4) (10) (11)

Az ILIT terápia vitathatatlan előnye, hogy segítségével váltható ki a legerősebb immunreakció az immunogének célzott beadásának következtében. Ennek eredményeképpen a sikeres terápiák a SCIT-hez viszonyítva lényegesen gyorsabban érik el hatásukat és eddig ez a kezelés tűnhet a legeredményesebbnek a három vizsgált beadási mód közül. Kivitelezésük pedig kisebb anyagi ráfordítással jár, mind a SCIT, mind a SLIT terápiájához képest. Hosszútávú hatása azonban nem igazolódott egyértelműen.

Mellékhatásokat tekintve alacsony számú lokális mellékhatás előfordult, de összességében kisebb számban jelentkezett, mint a SCIT-tel kezelt betegek esetében.

A terápia legnagyobb hátránya, hogy egyelőre nagyon kis számban állnak rendelkezésre megbízható vizsgálatok, macskák esetében pedig szinte egyáltalán nem vizsgált még a kezelés hatékonysága. (4) (13) (14) (15)

Általánosságban tekintve a humán gyógyászatban számos olyan meghatározó előrelépés történt már a módosított allergénkészítmények terén, melyeket még kutyáknál és macskáknál nem vizsgáltak. Ilyenek például az allergoidok, a rekombináns fő allergének vagy allergén peptidek használata, az adjuvánsokkal történő módosítások, vagy a fentiek vírusszerű részecskébe csomagolása. Bár a tapasztalatok még humán vonalon is kezdetiek, de ezen eljárások tökéletesítése és állatorvosi vonalon történő alkalmazása segíthet majd a leggyakoribb problémák áthidalásában (gyakori kezelések, költséges terápia, allergiás reakciók), melyek az állatorvosi klinikumban is nehézségeket jelentenek.

Ide tartozik továbbá a kezelések során az alumíniummal kicsapott allergén kivonatok használatának kérdése is. Bár az így előállított oldatok lassabban felszabaduló készítményt biztosítanak, amelynek előnye lehet a ritkább beadás szükségessége, csökkentve a kezelés költségeit és növelve a tulajdonosok együttműködési kedvét, de egyre több aggodalom merül fel a krónikus alumíniumexpozíció lehetséges káros hatásaival kapcsolatban, melyet állatorvosi

vonalon is figyelembe kell venni és melynek helyettesítése további stabilabb alapokat teremthet az ASIT kezelések jövőjének állatorvosi vonalon is. (1)

Megoldandó feladat a készítmények gyakorlati elérhetősége, hiszen az oldatok jelenlegi formájukban még a humán gyógyászatban is nehezen felelnek meg az aktuális egészségügyi szabályozásoknak és feltételeknek. Amíg az oldatok összetételére és különböző eljárásokra nem készülnek egységesített protokollok és ezekkel nem végeznek rövid- és hosszútávú biztonsági elemzéseket, valamint szigorú, ellenőrzött vizsgálatokat, addig ezen gyógyszerek egészségügyi engedélyeztetése akadályokba ütközhet. (1)

A vizsgálatok elvégzése során pedig ugyancsak megoldandó feladat a tünetek objektív értékelése, mely jelenleg macskák esetében jelenti a legnagyobb kihívást. Ennek megvalósításához a macskák számára a tünetek alapján eredményeket szolgáltató kritériumok felállítása nem tűnik megbízhatóan megoldhatónak, ezért ezen a téren a megfelelő biomarkerek kutatása jelentheti a megoldást. (4)

A megfelelő, hiteles vizsgálatok elvégzése nagy számú páciens bevonását és komoly anyagi ráfordításokat igényel, utóbbi előteremtése állatgyógyászati vonalon kifejezetten nehéz feladat, melyeket a vizsgálatokhoz szükséges megfelelő protokollok megállapítása és a tünetek objektív elbírálása csak tovább nehezít.

Ezen általános kihívások és megoldandó feladatok és az ezekre születő válaszok szintén befolyásolhatják majd azt, hogy a vizsgált beadási módok közül melynek, vagy melyeknek sikerülhet tartósan az allergiakezelések szerves részévé válnia mind a humán mind az állatorvosi gyakorlatban.

7. Summary

Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is currently the only known treatment for allergy that can modify or reverse at least a part of the pathogenesis of the condition, alleviating clinical symptoms and preventing disease progression. ASIT can be used as a safer alternative to lifelong drug therapy, which can optimally reduce the amount or eliminate the medication used to treat allergic diseases, and can even lead to long-term improvement with minimal, rarely encountered risks or side effects. The best-known form of ASIT is SCIT (subcutaneous immunotherapy), a treatment modality that is widely used in both human medicine and veterinary medicine, and is therefore the route of administration that veterinarians have the most experience with. In human medicine, the importance of hyposensitisation is most evident in the treatment of upper respiratory allergic and asthmatic diseases, while in small animals and horses it is more commonly used in patients with atopic dermatitis.

The aim of this paper is to compare two of the more recently used methods of allergen-specific immunotherapies, sublingual (SLIT) and intralymphatic (ILIT), with the more long standing subcutaneous (SCIT) immunotherapy in both human and veterinary medicine, based on the most recent researches and publications available. The aim is to present the basic knowledge, efficacy, advantages and disadvantages of these routes of administration, and to highlight the challenges that need to be addressed in order to help decide which of these treatments can

8. Irodalomjegyzék

1. *The future of immunotherapy for canine atopic dermatitis: a review.* **DeBoer, Douglas J.** 2017., *Veterinary Dermatology*, old.: 28, 25-e6.
2. *Atopic dermatitis in humans and dogs.* **Arcique, Martín A. és Bajwa, Jangi.** 2020., *The Canadian Veterinary Journal*, old.: 61(1): 82–84.
3. *The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy.* **Griffin, C. E. és Hillier, A.** 2001., *Veterinary Immunology and Immunopathology*, old.: 81(3-4):363-83.
4. *Allergen Immunotherapy in people, dogs, cats, and horses - differences, similarities and research needs.* **Mueller, R. S., és mtsai.** 2018., *Wiley Allergy*, old.: 73:1989-1999.
5. **Muller és Kirk's.** *Small Animal Dermatology.* *Small Animal Dermatology.* hely nélk. : Elsevier, 2012, old.: 369-370.
6. *Atopic Dermatitis in Domestic Animals: What Our Current Understanding Is and How This Applies to Clinical Practice.* **Rosanna, Marsella.** 2021., *Veterinary Sciences*, old.: 8, 124.
7. **Facvrot, C., Rostaher, A. és Fisher, N.** Clinical symptoms, diagnosis and therapy of feline allergic dermatitis. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde.* 2014., 156(7):327-35.
8. *Clinical Guidelines for the Use of Antipruritic Drugs in the Control of the Most Frequent Pruritic Skin Diseases in Dogs.* **Bruet, Vincent, és mtsai.** 2022., *Veterinary Sciences*, old.: 9, 149.
9. *Efficacy of subcutaneous allergen immunotherapy in atopic dogs: A retrospective study of 664 cases.* **Fennis, Evelien E. M., és mtsai.** 2022., *Veterinary Dermatology*, old.: 00:1-10.
10. *Clinical and immunological responses of dust mite sensitive, atopic dogs to treatment with sublingual immunotherapy (SLIT).* **DeBoer, J. Douglas, Verbrugge, Maria és Morris, Mary.** 2016., *Veterinary Dermatology*, old.: 27, 82-e24.
11. *Clinical efficacy of sublingual allergen-specific immunotherapy in 22 cats with atopic dermatitis.* **Foj, Rubén, és mtsai.** 2021., *Veterinary Dermatology*, old.: 32, 67-e12.
12. *Recent Advances in Allergen-Specific Immunotherapy in Humans: A Systematic Review.* **Lee, Sang Pyo, és mtsai.** 2022., *Immune Network*, old.: 22(1):e12.
13. *Intralymphatische Immuntherapie: Eine sichere und effektive Methode zur Desensibilisierung der caninen atopischen Dermatitis.* **Fischer, N., Rostaher, A. és Favrot, C.** 2016., *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, old.: 158(9):646-652.

14. *Long-term effects of intralymphatic immunotherapy (ILIT) on canine atopic dermatitis.* **Timm, Katrin, Mueller, Ralf S. és Nett-Mettler, S.** 2018., *Veterinary Dermatology*, old.: 29, 123-e49.
15. *A comparative study of subcutaneous, intralymphatic and sublingual immunotherapy for the long-term control of dogs with nonseasonal atopic dermatitis.* **Fischer, Nina M., Rostaher, Ana és Favrot, Claude.** 2020., *Veterinary Dermatology*, old.: 31, 365-e96.
16. *A double blind, randomized, placebo controlled trial of the efficacy, quality of life and safety of food allergen-specific sublingual immunotherapy in client owned dogs with adverse food reactions: a small pilot study.* **Maina, Elisa és Cox, Eric.** 2016., *Veterinary Dermatology*, old.: 27, 361-e91.

9. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindenekelőtt

dr. Tarpataki Noémi és **dr. Pétsch Márta** témavezetőimnek,

akiknek szakmai és emberi támogatását már állatorvosi tanulmányaim kezdetétől élvezhetem és akiknek kiemelkedő szakmai munkássága és elhivatottsága mai napig fontos motiváció az állatorvosi hivatásom gyakorlásában és a bőrgyógyászat területe iránt mutatott elkötelezettségemben.

HuVetA
ELHELYEZÉSI MEGÁLLAPODÁS ÉS SZERZŐI JOGI NYILATKOZAT*

Név: dr. Kapp Péter

Elérhetőség (e-mail cím): ppkapp@gmail.com

A feltöltendő mű címe:

Új lehetőségek a kisállatok allergén-specifikus immunterápiájában:
a hiposzenzibilizáló oldatok beadási módjainak összehasonlító elemzése

A mű megjelenési adatai: Szakdolgozat 2022. június 28.

Az átadott fájlok száma: 1

Jelen megállapodás elfogadásával a szerző, illetve a szerzői jogok tulajdonosa nem kizárólagos jogot biztosít a HuVetA számára, hogy archiválja (a tartalom megváltoztatása nélkül, a megőrzés és a hozzáférhetőség biztosításának érdekében) és másolásvédtett PDF formára konvertálja és szolgáltatassa a fenti dokumentumot (beleértve annak kivonatát is).

Beleegyezik, hogy a HuVetA egynél több (csak a HuVetA adminisztrátorai számára hozzáférhető) másolatot tároljon az Ön által átadott dokumentumból kizárólag biztonsági, visszaállítási és megőrzési célból.

Kijelenti, hogy az átadott dokumentum az Ön műve, és/vagy jogosult biztosítani a megállapodásban foglalt rendelkezéseket arra vonatkozóan. Kijelenti továbbá, hogy a mű eredeti és legjobb tudomása szerint nem sérti vele senki más szerzői jogát. Amennyiben a mű tartalmaz olyan anyagot, melyre nézve nem Ön birtokolja a szerzői jogokat, fel kell tüntetnie, hogy korlátlan engedélyt kapott a szerzői jog tulajdonosától arra, hogy engedélyezhesse a jelen megállapodásban szereplő jogokat, és a harmadik személy által birtokolt anyagrészt mellett egyértelműen fel van tüntetve az eredeti szerző neve a művön belül.

A szerzői jogok tulajdonosa a hozzáférés körét az alábbiakban határozza meg **(egyetlen, a megfelelő négyzetben elhelyezett x jellel)**:

- engedélyezi, hogy a HuVetA-ban -ban tárolt művek korlátlanul hozzáférhetővé váljanak a világhálón,
- az Állatorvostudományi Egyetem belső hálózatára (IP címekre) korlátozza a feltöltött dokumentum(ok) elérését,
- a Könyvtárban található, dedikált elérést biztosító számítógépre korlátozza a feltöltött dokumentum(ok) elérését,
- csak a dokumentum bibliográfiai adatainak és tartalmi kivonatának feltöltéséhez járul hozzá (korlátlan hozzáféréssel),

Kérjük, **nyilatkozzon a négyzetben elhelyezett jellel a helyben használatról is:**



Engedélyezem a dokumentum(ok) nyomtatott változatának helyben olvasását a könyvtárban.

Amennyiben a feltöltés alapját olyan mű képezi, melyet valamely cég vagy szervezet támogatott illetve szponzorált, kijelenti, hogy jogosult egyetérteni jelen megállapodással a műre vonatkozóan.

A HuVetA üzemeltetői a szerző, illetve a jogokat gyakorló személyek és szervezetek irányában nem vállalnak semmilyen felelősséget annak jogi orvoslására, ha valamely felhasználó a HuVetA-ban engedéllyel elhelyezett anyaggal törvénytisztító módon visszaélne.

Budapest, 2022. év június hó 28. nap

dr. Kapp Péter
aláírás
szerző/a szerzői jog tulajdonosa

A HuVetAMagyar Állatorvos-tudományi Archívum – Hungarian Veterinary Archive az Állatorvostudományi Egyetem Hutýra Ferenc Könyvtár, Levéltár és Múzeum által működtetett egyetemi és szakterületi online adattár, melynek célja, hogy a magyar állatorvos-tudomány és -történet dokumentumait, tudásvagyonát elektronikus formában összegyűjtse, rendszerezze, megőrizze, kereshetővé és hozzáférhetővé tegye, szolgáltatassa, a hatályos jogi szabályozások figyelembe vételével.

A HuVetA a korszerű informatikai lehetőségek felhasználásával biztosítja a könnyű, (internetes keresőgépekkel is működő) kereshetőséget és lehetőség szerint a teljes szöveg azonnali elérését. Célja ezek révén

- *a magyar állatorvos-tudomány hazai és nemzetközi ismertségének növelése;*
- *a magyar állatorvosok publikációira történő hivatkozások számának, és ezen keresztül a hazai állatorvosi folyóiratok impakt faktorának növelése;*
- *az Állatorvostudományi Egyetem és az együttműködő partnerek tudásvagyonának koncentrált megjelenítése révén az intézmények és a hazai állatorvos-tudomány tekintélyének és versenyképességének növelése;*
- *a szakmai kapcsolatok és együttműködés elősegítése,*
- *a nyílt hozzáférés támogatása.*